

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 101 18 999 A 1

51 Int. Cl.⁷:
A 61 K 35/78

21 Aktenzeichen: 101 18 999.0
22 Anmeldetag: 18. 4. 2001
43 Offenlegungstag: 8. 11. 2001

Mit Einverständnis des Anmelders offengelegte Anmeldung gemäß § 31 Abs. 2 Ziffer 1 PatG

71 Anmelder:
Reiners, Fritz, Dr., 33332 Gütersloh, DE

72 Erfinder:
gleich Anmelder

BEST AVAILABLE COPY

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verwendung von hormonfreien Kombinationspräparaten zur Vorbeugung und Behandlung von klimakterischen Beschwerden bei Männern

57 Die Erfindung betrifft die Verwendung von hormonfreien Kombinationspräparaten, die Pflanzeninhaltsstoffe mit östrogenartiger Wirkung (Phytoöstrogene) enthalten, zur Vorbeugung und Behandlung von klimakterischen Beschwerden bei Männern.

Die erfindungsgemäß verwendeten Kombinationspräparate enthalten neben den Phytoöstrogenen Stoffe mit psychovegetativen (dämpfenden oder antidepressiv-anregenden) Wirkungen. Durch diese Verwendung können neben den Dysfunktionen, die durch den gesunkenen Östrogenspiegel verursacht werden, auch psychovegetative Beschwerden wie Erschöpfungszustände, depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, verringertes Leistungsvermögen u. dgl., behandelt werden.

Durch die erfindungsgemäße Verwendung der Kombinationspräparate wird auch radikalbedingten Zellschädigungen entgegengewirkt, die in der Andropause vermehrt auftreten können, da die zellschützenden ("radikalfängenden") Effekte der Östrogene wegen ihres gesunkenen Spiegels nur in geringerem Maße wirksam werden. Die erfindungsgemäß verwendeten Kombinationspräparate liegen in verschiedenen galenischen Zubereitungsformen, insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Salben, Gelen oder Preßlingen, vor.

DE 101 18 999 A 1

DE 101 18 999 A 1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von hormonfreien Kombinationspräparaten, die Pflanzeninhaltsstoffe mit östrogenartiger Wirkung enthalten, zur Vorbeugung und Behandlung von klimakterischen Beschwerden bei Männern.

[0002] Es ist bekannt, daß im Laufe des normalen Alterungsprozesses bei Männern durch die relativ starke Zunahme des Bindungsproteins SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) sowohl die Konzentration des freien Testosterons als auch die des freien Östrogens kontinuierlich abnimmt. Daher zeigen sich etwa ab dem 45. Lebensjahr Symptome des sog. Klimakterium virile ("Andropause"), die in Form von Erschöpfungszuständen, Gereiztheit, depressiven Verstimmungen, nachlassender Leistungsfähigkeit und reduzierter Libido in Erscheinung treten können.

[0003] Es sind spezifisch wirkende Hormonpräparate in unterschiedlichen Darreichungsformen bekannt, mit denen der gesunkene Testosteronspiegel des Mannes angehoben oder ausgeglichen und den androgen-bezogenen Beschwerden (insbesondere einer nachlassenden Libido und einer erektilen Dysfunktion) entgegengewirkt werden kann.

[0004] Hingegen wurde die Bedeutung eines zu niedrigen Gehalts an freien Östrogenen im männlichen Hormonhaushalt erst seit kürzerer Zeit genauer erkannt, und dieser spezifischen Veränderung werden die allgemeineren Symptome der Andropause (neuro-vegetative Störungen wie z. B. Erschöpfungszustände, Gereiztheit, depressive Verstimmungen, Schlaf- und Einschlafstörungen, nachlassende Leistungsfähigkeit) zugeordnet.

[0005] In der Folge wurde eine Reihe von Testosteron und Östrogene enthaltenden Kombinationspräparaten beschrieben, mit denen beim alternden Mann sowohl der Androgen- als auch der Östrogenspiegel erhöht und die entstandenen Hormonimbalancen ausgeglichen werden können, z. B. die Verfahren der US-Patentanmeldung US 5 340 586 und der deutschen Patentschrift DE 196 19 045 C1.

[0006] Über therapeutische Erfahrungen zum Ausgleich des Östrogendefizits bei Männern in der Andropause berichtet V. Rimkus ("Der Mann im Wechsel seiner Jahre", 2000). Er beschreibt in ausführlichen Fallstudien die medikamentöse Verwendung von Östrogenen (insbesondere von 17- β -Östradiol und Östradiolhemihydrat) und erläutert, daß zur Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen der Östrogengabe (z. B. dem Auftreten einer Gynäkomastie) eine enge Indikationsstellung, verbunden mit einer regelmäßigen ärztlichen Überwachung des Patienten während der Therapie, angezeigt ist.

[0007] Rimkus weist in diesem Zusammenhang auch auf die schwach östrogenartige Wirkung von "sekundären Pflanzeninhaltsstoffen" oder Phytoöstrogenen hin (z. B. Isoflavonen aus Soja, Bienenpollenextrakten/Gelée Royale), die bisher überwiegend zur Behandlung bzw. Vorbeugung von Wechseljahresbeschwerden bei Frauen verwendet werden. Viele der Kombinationspräparate mit Phytoöstrogenen können in Deutschland und in einigen weiteren Ländern, im Gegensatz zu den rezeptpflichtigen östrogenhaltigen Arzneimitteln, als diätetische Lebensmittel oder als Nahrungsergänzungsmittel in den Handel gebracht werden.

[0008] Die ärztliche Verordnung von Östrogenen an Männer in der Andropause kann zwar den eingetretenen Abfall des Östrogenspiegels ausgleichen, häufig jedoch die mit den Wechseljahresbeschwerden auftretenden psychisch-seelischen Probleme bzw. depressiven Verstimmungen nicht beheben (Rimkus).

[0009] Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, den durch einen zu niedrigen Östrogenspiegel verursachten Be-

schwerden bei Männern in der Andropause durch die Verwendung von östrogenfreien Kombinationspräparaten in der Weise entgegenzuwirken, daß neben den typischen klimakterischen Beschwerden auch psychisch-seelische Begleitererscheinungen, insbesondere depressive Verstimmungen, gebessert bzw. vermieden werden können.

[0010] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die in den Patentansprüchen 1 und 3 dargelegte Verwendung von solchen Kombinationspräparaten gelöst, die sowohl Pflanzeninhaltsstoffe mit östrogenartiger Wirkung (Phytoöstrogene) als auch Substanzen mit psychovegetativer Wirkung enthalten.

[0011] Eine besondere Ausgestaltungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens berücksichtigt auch die Therapie und Prophylaxe von Zellschädigungen, die durch freie Radikale ("oxidativer Streß") verursacht werden und bei alternen Männern wegen des erniedrigten Östrogenspiegels vermehrt auftreten können, weil die radikalfangenden Effekte der Östrogene zu ihrer Verhinderung oder Beseitigung nicht ausreichen. Die Zellschädigungen können zu kardiovaskulären Erkrankungen, Arteriosklerose, Arthritis/Arthrose oder Gedächtnisstörungen führen. Aus der deutschen Patentschrift DE 34 17 857 C2 und aus der WO-Patentanmeldung WO 98/33495 ist bekannt, daß (u. a.) Ubichinon Q10 bei der Prophylaxe und Therapie dieser Erkrankungen einen synergistischen Effekt ausüben kann.

[0012] In dieser besonderen Ausgestaltungsform der Erfindung, die in den Ansprüchen 2 und 3 beschrieben ist, werden solche Kombinationspräparate verwendet, die neben Phytoöstrogenen (und Stoffen mit psychovegetativer Wirkung) als weitere Bestandteile antioxidativ wirkende Stoffe, vorzugsweise Ubichinon Q10 und/oder Vitamin E und/oder Selen und/oder L-Methionin, enthalten.

[0013] Die erfindungsgemäße Verwendung der Kombinationspräparate ist vorzugsweise auch dadurch gekennzeichnet, daß in den Präparaten als Pflanzeninhaltsstoffe mit östrogenartiger Wirkung (Phytoöstrogene) gemäß Anspruch 4 isoflavonhaltige Sojaextrakte und/oder Genistein und/oder Daizein und/oder Glycitin und/oder Equol und/oder Coumestrol und/oder Blütenpollen und/oder Gelée Royale und/oder Rotklee- und/oder Hopfen- und/oder Hafer-Extrakte enthalten sind. Den Einzelsubstanzen der Pflanzeninhaltsstoffe stehen entsprechende Epimere oder chemisch identische synthetische Verbindungen, insbesondere Genistein oder Daizein oder Glycitin oder deren Derivate, z. B. Ester, Lactone oder Glykoside, gleich.

[0014] Die erfindungsgemäße Verwendung der Kombinationspräparate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3 ist vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, daß die Präparate als Komponente mit psychovegetativer Wirkung entweder

- dämpfend wirkende Bestandteile, insbesondere Baldrian-, Hopfen-, Melissen-, oder Passionsblumen-Extrakte, oder
- antidepressiv/anregend wirkende Bestandteile, insbesondere Coffein, Hypericin, Kava-Kava- oder Johanniskraut-Extrakte,

enthalten. Die für die Verwendung der Präparate maßgebliche Wahl zwischen einer Rezeptur mit dämpfend oder mit antidepressiv/anregend wirkenden Bestandteilen wird nach der Indikationsstellung oder der Einnahmeempfehlung ("morgens/abends") getroffen.

[0015] Die erfindungsgemäße Verwendung der Kombinationspräparate ist ferner vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, daß die Präparate als weitere Bestandteile einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Vitamine, insbesondere Provitamin A (β -Carotin), Vitamin A, Vitamin C, Vitamine der B-Reihe, Vitamin K, Pantothersäure, Folsäure, Biotin, und/oder
- Mineralstoffe, Spurenelemente, insbesondere Calcium, Magnesium, Kalium, Eisen, Phosphor, Zink, Mangan, Molybdän, Chrom, und/oder
- Stoffe mit androgener Wirkung, insbesondere Yohimbin, Ginseng oder Ginkgo.

[0016] Die erfindungsgemäße Verwendung der Kombinationspräparate ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Salben, Suppositorien, Gelen oder Preßlingen verwendet werden.

[0017] In einer orientierenden Prüfung der erfindungsgemäßen Verwendung der Kombinationspräparate wurde 7 Männern im Alter zwischen 49 und 58 Jahren ein Präparat in Kapselform verordnet (Einnahme: 2x täglich), das folgende Bestandteile enthält:

- 50 mg Genistein
- 10 mg Daidzin
- 2 mg Glycitin
- 100 mg Rotklee (*Trifolii pratensis flos*)
- 100 mg Kava-Kava (Wurzeldickextrakt, entspr. 50 mg Kavalactone)
- pharmazeutische Hilfsstoffe ad 350 mg.

[0018] Alle Patienten wiesen vor Beginn der Behandlung mit weniger als 1,0 pg/ml Östradiol i. S. (Mindestwert) bzw. 4,8 pg/ml Östradiol i. S. (Maximalwert) altersbezogen zu niedrige Östrogenwerte auf (Richtwert: 6,0-44,0 pg/ml Östradiol i. S.), 5 Patienten klagten über erhebliche psycho- und neurovegetative Beschwerden, insbesondere über depressive Verstimmungen, Unruhezustände, mangelnde Leistungsfähigkeit, Ein- und Durchschlafstörungen oder Konzentrationsmängel. Das subjektive Befinden der Patienten wurde anhand eines Fragebogens in Abständen von drei Wochen regelmäßig ermittelt, im gleichen Zeitintervall wurden die Östradiolwerte kontrolliert.

[0019] Nach 6 Wochen berichteten insgesamt 5 der 7 Patienten über deutliche Verbesserungen der psychovegetativen Symptome, 1 Patient war bereits beschwerdefrei (Östradiolwert: 15,8 pg/ml i. S.). Bei der abschließenden Untersuchung nach 9 Wochen waren 6 der 7 Patienten subjektiv beschwerdefrei, und die Östradiolwerte im Serum waren deutlich erhöht (8,3/10,5/12,0/17,3/18,2/18,6 pg/ml - ein Wert unverändert: unter 1,0 pg/ml).

[0020] Die beschriebenen Verwendungen von Kombinationspräparaten zur Vorbeugung und Behandlung von klimakterischen Beschwerden bei Männern und ihre orientierende Prüfung an Patienten sind lediglich Beispiele der erfindungsgemäßen Verwendung dieser Präparate, die Erfindung ist nicht auf diese Beispiele beschränkt.

Patentansprüche

1. Verwendung eines hormonfreien Kombinationspräparates, das Pflanzeninhaltsstoffe mit östrogenartiger Wirkung und Stoffe mit psychovegetativen Wirkungen enthält, zur Vorbeugung und Behandlung von klimakterischen Beschwerden bei Männern.
2. Verwendung eines hormonfreien Kombinationspräparates, das Pflanzeninhaltsstoffe mit östrogenartiger Wirkung und Stoffe mit einer antioxidativen Wirkung enthält, zur Vorbeugung und Behandlung von klimakterischen Beschwerden bei Männern.
3. Verwendung eines hormonfreien Kombinationspräparates, das Pflanzeninhaltsstoffe mit östrogenartiger

Wirkung und sowohl Stoffe mit psychovegetativen Wirkungen als auch Stoffe mit einer antioxidativen Wirkung enthält, zur Vorbeugung und Behandlung von klimakterischen Beschwerden bei Männern.

4. Verwendung eines hormonfreien Kombinationspräparates nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als Pflanzeninhaltsstoffe mit östrogenartiger Wirkung vorzugsweise isoflavonhaltige Sojaextrakte und/oder Genistein und/oder Daizein und/oder Glycitin und/oder Coumestrol und/oder Equol und/oder Blütenpollen und/oder Gelée Royale und/oder Rotklee- und/oder Hopfen- und/oder Hafer-Extrakte enthält.

5. Verwendung eines hormonfreien Kombinationspräparates nach einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die psychovegetativ wirkenden Stoffe entweder eine dämpfende Wirkung haben und vorzugsweise Baldrian- und/oder Hopfen- und/oder Melissen- und/oder Passionsblumen-Extrakte enthalten oder antidepressiv-anregende Wirkung haben und vorzugsweise Coffein und/oder Hypericin und/oder Johanniskraut- und/oder Kava-Kava-Extrakte enthalten.

6. Verwendung eines hormonfreien Kombinationspräparates nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die antioxidativ wirkenden Stoffe vorzugsweise Ubichinon Q10 und/oder Vitamin E und/oder Selen und/oder L-Methionin sind.

7. Verwendung eines hormonfreien Kombinationspräparates nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weitere Wirkstoffe Vitamine und/oder Aminosäuren und/oder Mineralien und/oder Spurenelemente und/oder Stoffe mit androgener Wirkung enthält.

8. Verwendung eines hormonfreien Kombinationspräparates nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Salben, Suppositorien, Gelen oder Presslingen verwendet wird.

- Leerseite -